

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.01.014

• 临床应用 •

培美曲塞联合奈达铂一线方案治疗晚期肺腺癌的临床研究

段惠洁, 顾国民, 王秀丽, 刘春玲

Clinical Curative Effects of Pemetrexed Plus Nedaplatin as First-line Treatment in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

DUAN Huijie, GU Guomin, WANG Xiuli, LIU Chunling

Department of Medical Oncology, The Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding Author: LIU Chunling, E-mail:liudeyouxiang66@sina.com



Abstract: Objective To observe and appraise the efficacy and safety of pemetrexed and docetaxel combined with Nedaplatin respectively as the first-line therapy for patients with advanced lung adenocarcinoma.

Methods Sixty-eight newly diagnosed patients with advanced lung adenocarcinoma, with physical status (PS) 0-2 were involved. Thirty four patients received nedaplatin 80 mg/m^2 combined with pemetrexed 500 mg/m^2 . The rest of 34 patients received nedaplatin 80 mg/m^2 combined with docetaxel 75 mg/m^2 . **Results** Sixty-seven patients were evaluable for efficacy from the 68 cases. Disease control rate were 44.12% vs. 44.12%, median survival time were 8.5 months vs. 8.2 months, and the 1-year survival rate were 30.3% vs. 26.5%, in the pemetrexed group vs. the Docetaxel group respectively. No statistically significant differences were found between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of treatment emergent neutropenia and alopecia occurred in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). No significant differences were found in adverse reactions, such as nausea, vomit and fatigue, of both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The similar efficacy were observed in Pemetrexed plus Nedaplatin group and Docetaxel plus Nedaplatin group for advanced lung adenocarcinoma. However, Pemetrexed group showed more advantages on the incidence of adverse reactions.

Key words: Lung adenocarcinoma; Pemetrexed; Docetaxel; First-line therapy

摘要:目的 观察和评价培美曲塞联合奈达铂与多西他赛联合奈达铂作为一线化疗方案治疗晚期肺腺癌的临床疗效和不良反应。**方法** 68例初治的晚期肺腺癌患者, 体力状况(PS)评分0~2分, 34例培美曲塞 500 mg/m^2 联合奈达铂 80 mg/m^2 ; 34例多西他赛 75 mg/m^2 联合奈达铂 80 mg/m^2 治疗。**结果** 入组的68例患者中有67例可评价疗效。培美曲塞组与多西他赛组比较疾病控制率分别为45.45%和44.12%, 中位生存时间分别为8.5月和8.2月, 1年生存率为30.3%和26.5%。两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在中性粒细胞减少和脱发的发生率上培美曲塞观察组均明显低于多西他赛对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余恶心、呕吐、乏力等不良反应, 两组比较差异无统计学意义。**结论** 培美曲塞与多西他赛分别联合奈达铂治疗晚期肺腺癌的疗效相当, 但在不良反应的发生率上, 培美曲塞组则显示出更好的优势。

关键词: 肺腺癌; 培美曲塞; 多西他赛; 一线化疗

中图分类号: R730.53;R734.2 **文献标识码:** A

0 引言

第三代化疗药物联合铂类的两药联合方案, 是目前公认的晚期NSCLC的标准一线治疗方案^[1]。

有研究^[2-4]表明, 培美曲塞对晚期肺癌中的非鳞癌病理类型治疗效果较好; 而多西他赛则普遍认为是NSCLC的有效治疗药物之一^[5-7]。奈达铂是第二代有机铂类抗癌药物, 作用机制与顺铂相同, 其特点是药毒性低, 抗瘤谱广, 与顺铂无交叉耐药^[8], 在肾毒性和消化道毒性也较顺铂有优势, 治疗时无需水化, 大大提高了患者的耐受性和依从性。近年来有资料显示, 肺腺癌的发病率已超过鳞癌, 但针对晚期肺腺癌的一线化疗方案目前仍存在争

收稿日期: 2012-11-26; **修回日期:** 2013-06-13

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属肿瘤医院内二科

通信作者: 刘春玲, E-mail: liudeyouxiang66@sina.com

作者简介: 段惠洁(1980-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肺部肿瘤的临床诊断与治疗

议, 本文旨在观察、分析培美曲塞和多西他赛联合奈达铂, 作为一线化疗方案对晚期肺腺癌患者的临床疗效与不良反应, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2008年6月—2010年4月新疆医科大学附属肿瘤医院收治确诊的68例晚期肺腺癌患者, 随机分为培美曲塞观察组和多西他赛对照组, 各34例。培美曲塞观察组男性15例、女性19例, 平均年龄(58.6 ± 10.6)岁, ⅢB期8例、Ⅳ期26例; 多西他赛对照组男性17例、女性17例, 平均年龄(57.6 ± 10.8)岁, ⅢB期8例、Ⅳ期26例。两组差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 患者年龄大于18岁, 经病理组织学或细胞学检测确诊的局部晚期或有远处转移(ⅢB~Ⅳ期)的肺腺癌; (2) 治疗前未行任何手术、化疗或放疗等抗肿瘤治疗者; (3) 患者体力状况(PS)评分为0~2分, 预期生存期>3个月; (4) 至少有一个可测量的肿瘤病灶, 直径 ≥ 2 cm; (5) 无肝、肾功能及骨髓造血功能障碍。排除标准: (1) 确定或可疑有脑转移者; (2) 有重度感染或多器官功能衰竭, 不能耐受继续治疗者; (3) 出现严重骨髓抑制或肝、肾功能障碍者。

1.3 治疗方法

所有入组患者给药方式均为静脉滴注, 21天为一周期。每两周期化疗结束后, 复查CT等检查评估治疗效果及化疗不良反应, 如疾病控制, 最多给予六周期化疗; 如疾病进展或出现严重不良反应则终止治疗。

培美曲塞组: 培美曲塞(商品名: 普来乐, 江苏豪森药业股份有限公司, 200毫克/支, 批准文号: 国药准字H20051288) $500 \text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 静脉滴注。于给药前一周开始口服叶酸片 $400 \mu\text{g}/\text{d}$, 此后一直服用该药物, 直至最后1次培美曲塞治疗后21天; 给药前一周予以维生素B12 $1000 \mu\text{g}$ 肌注, 以后每9周一次; 地塞米松4 mg, 于给药前1天、当天和给药后1天口服, 2次/日。

多西他赛组: 多西他赛(商品名: 艾素, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 20毫克/支, 批准文号: 国药准字H20020543) $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 静脉滴注。地塞米松8 mg, 于给药前1天、当天和给药后1天口服, 2次/日。两组均给予奈达铂(商品名: 捷

佰舒, 南京先声东元制药有限公司, 10毫克/支, 批准文号: 国药准字H20030884) $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, 分d1~3给药, 静脉滴注。

1.4 评价标准

根据RECIST 1.0版本(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.0) 实体瘤疗效评价标准, 分为完全缓解(complete response, CR), 部分缓解(partial response, PR), 稳定(stable disease, SD) 和疾病进展(progressive disease, PD), 有效率为: CR+PR, 疾病控制率为: CR+PR+SD。不良反应根据CTCAE3.0版本(Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0) 美国国立癌症研究所常见毒性评价标准进行评价。疾病进展时间(time to progression, TTP) 指从第一次给药至出现疾病进展或死亡之间的时间间隔。中位生存期(median survival time, MST) 表示半数患者经历终点事件的时间。

1.5 统计学方法

应用SPSS18.0统计软件进行统计学分析。两组患者一般资料比较采用独立样本t检验, 两组间1年生存率、临床疗效和不良反应发生率的比较采用Pearson Chi-Square检验, 两组间中位生存时间、中位疾病进展时间采用Log rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

培美曲塞组有1例患者治疗一周期后失访, 其余67例患者均完成2周期以上化疗且可评价疗效。两组患者的有效率和疾病控制率差异无统计学意义($P > 0.05$); 中位生存时间、疾病进展时间和1年生存率间差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

2.2 不良反应

两组患者不良反应主要表现为骨髓抑制、恶心、呕吐、乏力及脱发。在中性粒细胞减少的发生率上, 培美曲塞组Ⅰ~Ⅱ度和Ⅲ~Ⅳ度的发生率均明显低于多西他赛组, 差异有统计学意义($P = 0.038$ 和 $P = 0.024$)。在Ⅰ~Ⅱ度脱发的发生率上, 培美曲塞组显著低于多西他赛组, 差异有统计学意义($P = 0.019$)。其余不良反应的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

3 讨论

对于晚期非小细胞肺癌患者, 化疗仍然是一种有效的治疗手段。目前, 以铂类为基础联合第

表1 多西他赛组和培美曲塞组疗效比较

Table1 Comparison of efficacy between pemetrexed group and docetaxel group

Groups	Cases	Median survival time (month)	Time to progression (month)	1-year survival rate	Clinical effective			
					CR	PR	SD	PD
Pemetrexed	33	8.5	5.3	10 (30.3%)	0	9	6	18
Docetaxel	34	8.2	5.0	9 (26.5%)	0	8	7	19
<i>P</i>		0.354	0.573	0.728			0.929	

表2 培美曲塞组和多西他赛组不良反应比较

Table2 Comparison of adverse reactions between pemetrexed group and docetaxel group

Groups	Cases	Neutropenia (%)		Anemia		Thrombocytopenia		Nausea		Asthenia		Alopecia	
		I - II	III - IV	I - II	III - IV	I - II	III - IV	I - II	III - IV	I - II	III - IV	I - II	III - IV
Pemetrexed	33	13	2	15	1	4	0	12	1	11	2	3	0
Docetaxel	34	22	9	14	1	6	1	11	2	13	2	11	1
<i>P</i>		0.038	0.024	0.724	0.983	0.526	0.321	0.730	0.573	0.676	0.975	0.019	0.321

三代化疗药物的化疗方案，在治疗中仍占极其重要的地位，被普遍认为是标准的化疗方案。晚期非小细胞肺癌的治疗目的是尽可能地延长患者的生存期，提高其生活质量。而近几年，已把改善晚期患者的生活质量提到一个更高的地位，这就迫切需要寻找疗效好的低毒、安全的化疗药物来适应这个要求，使患者平稳地度过化疗期。

一线化疗方案中哪种药物更具优势，一直以来是人们关心的问题。2002年公布的ECOG 1594研究^[9]是一个最早对三代新药化疗方案进行比较的大规模、多中心、随机对照研究，比较了四个方案：吉西他滨和顺铂（GP）、多西他赛和顺铂（DP）、紫杉醇和卡铂（TC）、紫杉醇和顺铂（TP），它们的中位生存时间和1年生存率的差异均无统计学意义，没有显示出多西他赛联合顺铂对非小细胞肺癌有明显的优势。2012年NCCN指南推荐多西他赛联合铂类是治疗晚期肺癌的一线化疗方案之一。结合国内研究^[10]显示，多西他赛联合顺铂或奈达铂化疗对晚期非小细胞肺癌的临床疗效差异无统计学意义。基于以上因素，本研究以多西他赛联合奈达铂为对照，观察、分析培美曲塞联合奈达铂作为一线化疗方案对晚期肺腺癌患者的临床疗效与不良反应。

培美曲塞是一种多靶点叶酸拮抗剂，通过破坏细胞复制所必须的叶酸依赖性代谢过程，从而抑制细胞的复制过程。在2004年的JMEI研究中，Hanna等^[11]报道的对比培美曲塞和多西他赛单药二线治疗571例晚期非小细胞肺癌Ⅲ期随机对照临床研究，结果显示培美曲塞组与多西他赛组的中位生存期为8.3月vs.7.9月，1年生存率均为29.7%，差异均无统计学意义。但是在粒细胞缺乏性发热、中性粒细胞减少和脱发等药物不良反应方

面，培美曲塞组的发生率显著低于多西他赛组。在2008年的JMDB研究中，Scagliotti等^[2]通过对1 725例一线治疗的非小细胞肺癌患者的Ⅲ期临床随机对照试验，比较得出培美曲塞+顺铂组与吉西他滨+顺铂组的中位生存期均为10.3月，1年生存率分别为43.5% vs. 41.9%，认为培美曲塞组在治疗效果上不劣于吉西他滨组，且血液学毒性、呕吐、脱发等不良反应的发生率更低。值得关注的是，该试验中进一步分析了病理类型对临床疗效的影响，肺腺癌和大细胞肺癌的患者在培美曲塞组有更好的疗效，与吉西他滨组相比，中位生存期分别为12.6月 vs. 10.9月和10.4月 vs. 6.7月；而两组鳞癌患者对比后的疗效刚好相反。故培美曲塞于2004年和2008年被美国FDA先后批准用于肺腺癌的二线及一线治疗。

鉴于此，本研究选择病理类型均为腺癌的患者入组，选取新型化疗药物之一的多西他赛为对照组药物，多西他赛为紫杉醇类抗肿瘤药物。结果显示，培美曲塞组和多西他赛组中位生存时间、疾病进展时间、1年生存率间差异均无统计学意义（*P* > 0.05）。说明培美曲塞与多西他赛在非小细胞肺癌的治疗中疗效相当。

近期一项多中心、随机Ⅲ期临床研究^[12]报道用培美曲塞和多西他赛分别联合卡铂一线治疗260例晚期非小细胞肺癌患者，结果显示在无进展生存期两组疗效相似（5.8月 vs. 6.0月），在总生存及疾病缓解率上差异也无明显统计学意义；相对于多西他赛组，培美曲塞的不良反应发生率更低，其中Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少的发生率分别为47.2% vs. 71.4%（*P* < 0.001）。本研究结果同样表明，在临床疗效上，培美曲塞组和多西他赛组无明显差别，在不良反应上，培美曲塞组则显示出更好的

优势,表现为I~II度和III~IV度的中性粒细胞减少发生率低,I~II度脱发的发生率也低于多西他赛组,使患者更易耐受。

综上所述,对于晚期肺腺癌患者,培美曲塞联合奈达铂一线化疗方案,因其与多西他赛联合奈达铂疗效相当,但其不良作用更少,临床不良反应发生率相对较低,能够提高患者的治疗依从性和耐受性,为疾病进展后能顺利的进入二线治疗或靶向药物治疗做好准备。针对晚期肺腺癌患者,培美曲塞联合奈达铂一线化疗方案值得广泛推广。

参考文献:

- [1] Socinski MA, Morris DE, Masters GA, *et al*. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer [J]. Chest,2003,123(1 Suppl):226S-243S.
- [2] Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, *et al*. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J].J Clin Oncol,2008,26(21):3543-51.
- [3] Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, *et al*. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies[J].Oncologist,2009,14(3): 253-63.
- [4] Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, *et al*. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study[J].Lancet,2009,374(9699):1432-40.
- [5] Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, *et al*. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group[J].J Clin Oncol,
- 2003,21(16):3016-24.
- [6] Jiang L, Wang DY, Zhu ZH, *et al*. Phase II study of carboplatin combined with weekly docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2010,66(3):449-53.
- [7] Kataoka K, Suzuki R, Taniguchi H, *et al*. Phase I / II trial of docetaxel and carboplatin as a first-line therapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. Lung,2006,184(3):133-9.
- [8] Zhang P, Feng FY, Wu LY, *et al*. Phase II multicenter clinical trial of nedaplatin in the treatment of malignant tumors[J]. Zhongguo Zhong Liu Za Zhi, 2006, 28(3):230-4.[张频,冯奉仪,吴令英,等.奈达铂治疗恶性肿瘤的临床研究[J].中华肿瘤杂志,2006,3(28):230-4.]
- [9] Schiller JH, Harrington D, Belani CP, *et al*. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med,2002,346(2):92-8.
- [10] Wang Q, Shan L. Clinical observation of the regimen for docetaxel combined with cisplatin and dedaplatin chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Xin Jiang Yi Ke Da Xue Xue Bao,2009,32(7):901-3,905.[王强,单利.多西紫杉醇联合顺铂与联合奈达铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].新疆医科大学学报,2009,32(7):901-3,905.]
- [11] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, *et al*. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. J Clin Oncol,2004,22(9):1589-97.
- [12] Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, *et al*. A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol,2011,6(11):1907-14.

[编辑: 安凤; 校对: 黄园玲]